

総説 (平成25年度横浜市立大学医学研究奨励賞受賞研究)

## 糖代謝を介した膵 $\beta$ 細胞の小胞体ストレス制御メカニズムの解明

白 川 純

横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学

**要 旨:** タンパク質の翻訳後、正常な高次構造に折りたたまれなかったタンパク質 (unfold protein) が小胞体に蓄積することによる細胞障害機構を小胞体ストレスという。小胞体ストレスにより膵 $\beta$ 細胞のアポトーシスが生じ、膵 $\beta$ 細胞量が低下することが2型糖尿病の発症および進展の原因の一つとして注目されている。しかし、糖代謝の小胞体ストレスへの関与は不明である。最近我々は、糖代謝の律速段階酵素であるグルコキナーゼに注目し、糖代謝を介した小胞体ストレスの制御の一端を明らかにした。糖尿病の高血糖状態において糖代謝は、小胞体ストレスを助長し膵 $\beta$ 細胞アポトーシスを誘導する。一方、糖代謝は膵 $\beta$ 細胞の小胞体ストレス等の代謝ストレスに対して適応シグナルを惹起し、膵 $\beta$ 細胞生存へ導く。すなわち、糖代謝によるストレスシグナルは、適応生存およびアポトーシスの両者を促進する「諸刃の剣」といえる。これらの糖代謝を介したシグナル制御の解明は、膵 $\beta$ 細胞量の低下を防ぐという観点から、新たな糖尿病の治療法を開発につながることを期待される。

**Key words:** 2型糖尿病 (type 2 diabetes), 膵 $\beta$ 細胞 (pancreatic beta cells), 小胞体ストレス (endoplasmic reticulum stress), アポトーシス (apoptosis), グルコキナーゼ (glucokinase)